

PFAPA sendromu

PFAPA syndrome

Özgür Kasapçopur, Nil Arısoy

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

PFAPA sendromu çocukluk çağında yineleyen ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal adenitle ortaya çıkan bir otoenflamatuar hastalıktır. Hastalık çoğunlukla beş yaşın altında ortaya çıkar. Hastalığa ait ateş atakları düzensiz aralıklarla yineler ve ortalama 3-4 sürüp, kendiliğinden düzelir. Ateş çocuklarda genellikle 39 derecenin üzerindedir ve tüm antibiyotik ve ateş düşürücü tedavilere yanıtıdır. Hastalardaki klinik bulguların tümü tek doz kortikosteroid uygulaması ile hemen kaybolur. Kalıcı tedavi seçeneği ise çocuklarda uygulanacak olan tonsilloadenoidektomidir. Bu derlemede çocukluk çağındaki PFAPA hastalığının özellikleri dile getirilmiştir. (*Türk Ped Arş 2009; 44: 80-3*)

Anahtar kelimeler: Aftöz stomatit, PFAPA sendromu, yineleyen ateş

Summary

PFAPA syndrome is an autoinflammatory disease of the childhood period presenting with recurrent fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical lymphadenitis. The disease is often seen in children under the age of five. Fever attacks recur with irregular time intervals and are unresponsive to treatment with antibiotics and antipyretics. All of the clinical findings resolve immediately with a single dose of corticosteroid. The ultimate treatment method is tonsilloadenoidectomy. Main aspects of PFAPA syndrome are mentioned in this review. (*Turk Arch Ped 2009; 44: 80-3*)

Key words: Aphthous stomatitis, periodic fever, PFAPA syndrome

Giriş

PFAPA (periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenopati) sendromu çocukluk çağında görülen otoenflamatuar hastalıklar içinde yer alan ve kalıtsal geçişi kanıtlanamamış bir yineleyen ateş sendromudur. Yineleyen ateş sendromları içinde yer alan ailesel Akdeniz ateşi (AAA) ile birlikte ülkemiz açısından önemi bulunan bir yineleyen ateş tablosudur. Özellikle beş yaşın altındaki çocuklarda oluşan yineleyen ateş yakınmalarının ayırıcı tanısında mutlaka anımsanması gereken bir hastalıktır. PFAPA sendromunun bileşenlerini çocuklarda ani olarak ortaya çıkan nedeni açıklanamayan yineleyen ateş atakları, aftöz stomatit, farenjit ve servikal adenopati oluşturmaktadır (1-9).

Hastalık tablosu ilk olarak 1987 yılında Marshall tarafından FAPA adı ile tanımlanırken 1989 yılında hastalık PFAPA adı ile yeniden tanımlanmıştır (6). Başlangıçta hastalıkla ilgili çok fazla çalışma bulunmamasına karşın yakın geçmişte hastalıkla ilgili ve tedavi yaklaşımı ile ilgili sayısız çalışmalar yayınlanmıştır. Hastalıkla ilgili birçok çalışma yayınlanmış olmasına karşın

hastalığın etiopatogenezi açık olarak belirtilememiştir (1-15). Hastalıkla ilişkili olabilecek herhangi bir mikroorganizma birincil etken ya da tetik çekici mekanizma olarak gösterilememiştir (1-6). Hastalıkla ilgili olarak gösterilebilmiş tek veri bir immün disregülasyon ve proenflamatuar sitokin düzeylerinde oluşan belirgin artıştır (6).

Klinik bulgular

Hastalık bulguları çoğunlukla beş yaşın altında görülür. Bulgular düzensiz olarak ortalama bir aylık aralarla eğer müdahale edilmez ise 3-5 günlük süreler ile ortaya çıkar. Ataklar sırasında bir prodromal dönem söz konusu değildir. Ataklar aniden ortaya çıkar. Atakların oluşumu mevsimsel farklılık göstermez, bu da hastalığın üst solunum yolu enfeksiyonları ile ilihtili olmadığını gösteren önemli bir veri olarak kabul edilebilir (1-9).

Ateş atakları aniden ortaya çıkar. Ateş çoğunlukla hep yüksek kalır, sıklıkla da ateş düşürücü ve antibiyotik tedavilerine yanıtıdır. Ateş çoğunlukla 39 derecenin üzerindedir. Ki-

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Özgür Kasapçopur, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye Tel.: +90 212 414 30 00/21953 E-posta: ozgurkc@istanbul.edu.tr

Geliş Tarihi/Received: 01.07.2009 **Kabul Tarihi/Accepted:** 13.07.2009

sa süreli düşüşler olsa da genellikle hep yüksek kalır. PFAPA hastalığına ait en önemli bulgulardan birisi de ateşin yüksek olmasına karşın çocuğun genel durumunun çoğunlukla bozulmamasıdır. Bu bulgu hastalığın enfeksiyonlarla ayırıcı tanısının yapılmasında oldukça yararlıdır. Ateş ortalama 3-5 günlük süreden sonra kendiliğinden düşer. Hastalığın tek geçici tedavi yöntemi olan kortikosteroidlerin uygulamasını izleyen 3-4 saat içinde ateş hızla düşer ve kaybolur. Bir sonraki атаğa dek ateş normal düzeylerde kalır (1-9).

Ateş sırasında hastaların ağız içi bulguları oldukça ilginç ve tanı koydurucudur. Hastaların ağız içinde ağrılı olan aftlar yaygın olarak gözlenir. Aftlara yaşı küçük çocuklarda kandidiyazis de eşlik edebilir. Aftöz stomatit bulguları ateşin düşmesi ile birlikte hızlı bir şekilde kaybolur. Aftöz stomatitin herpetik gingivostomatitle ayırıcı tanısının yapılması gerekir (6-8).

Hastaların hemen hemen tümünde tonsiller üzerinde yer alan kriptler ile birlikte oluşan tipik bir kriptik tonsillit tablosu vardır. Tonsiller çoğunlukla belirgin olarak hipertrofik şekilde görülür. Farenks üzerinde ise belirgin bir farenjit tablosu yer alır. Hastalardan alınan boğaz kültürü ve hızlı streptokok testleri negatiftir. Hastalardaki tonsillit tablosu kullanılan antibiyotik tedavilerine yanıtıdır, kullanılan kortikosteroid tedavisinin ardından kriptler hızla kaybolur (6-8).

Atak sırasında hastaların tümünde boynun her iki tarafında zincir şeklinde yer alan ağrılı ve iri lenfadenopatiler görülür. Lenfadenopatiler çenenin hemen altından başlar ve ön servikal zincir boyunca yayılır. Vücudun başka bölgelerinde lenfadenopatiye çoğunlukla rastlanmaz (6-8).

PFAPA'lı hastalarda herhangi bir cilt bulgusu görülmez. Karaciğer ve dalak normal boyutlardadır. Hastaların yaklaşık %20'sinde kısa süreli akut karını düşündürmeyen karın ağrıları görülebilir. Akut karının bulgularının eşlik etmemesi AAA'dan ayırıcı tanıyı yapmadaki en önemli veridir. PFAPA atakları sırasında çocuklarda baş ağrısı görülebilen önemli bir bulgudur (1-9).

PFAPA'lı çocuklarda artralji ya da miyalji benzeri kas-iskelet sistemine ait yakınmalar görülürken artrit bulgusuna hiç rastlanmaz. Ayrıca AAA'lı çocuklarda sıkça görülen aksama ya da topallama benzeri yakınmalar da PFAPA'lı çocuklarda görülmez (1-9).

PFAPA'lı çocuklarda büyüme ve gelişme etkilenmez. Çocuklar oldukça iyi büyüme ve gelişme hızlarına sahiptirler (1-9).

Laboratuvar bulguları

Hastalığın özgül bir laboratuvar verisi bulunmamaktadır. Atak döneminde hastalarda lökositoz, trombositoz ve belirgin olarak yükselmiş akut faz yanıtı gözlenir. Akut faz yanıtı ateşin düşmesiyle birlikte hızla normal düzeylere döner. Hastalarda biyokimyasal testler, otoimmünite göstergeleri normal düzeylerde saptanır. PFAPA'lı çocuklarda alınan tüm kültürler steril kalır. Hastalığa yol açması olası genin saptanması amacı ile yapılagelen tüm gen çalışmaları sonuçsuz kalmıştır. Hastalarda otoenflamatuar hastalıkların genlerinin araştırıldığı çalışmalar da sonuçsuz kalmıştır (1-9). Yalnızca İsrail'de yapılan bir çalışmada PFAPA'lı hastalarda MEFV geninin taşıyıcılığı yüksek oranda bildirilmiştir. Bu da toplumdaki yüksek AAA gen taşıyıcılık oranından kaynaklanmış olabilir (16). Benzer veriyi biz ülkemizdeki hastalarımızda saptamadık.

Tanı ve ayırıcı tanı

Hastalığın tanısı klinik bulgulara dayanılarak konulmaktadır. Hastalığın tanı ölçütü olarak 2005 yılında Padeh'in tanımlanmış olduğu, Tablo 1'de özetlenmiş olan tanı ölçütleri kullanılmaktadır (1). Ama tanıdaki en önemli nokta küçük yaşta çocuklarda bulunan, herhangi bir nedene bağlı olmaksızın ortaya çıkan yüksek ateş ataklarının varlığıdır. Bu yüksek ateş ataklarının kullanılan tüm antibiyotik ve ateş düşürücü tedavilerine ve benzetin penisilin korumalarına yanıtı olmamasına karşın tek doz kortikosteroid uygulamasına etkin olumlu yanıtın görülmesi en önemli tanı ölçütüdür. Bir diğer önemli tanılandırııcı kalıcı veri ise uygulanan tonsilloidektomi sonrası yakınmaların bir daha yinelememesidir.

Hastalığın ayırıcı tanısının diğer yineleyen ateş sendromları ve kronik yineleyen tonsillit ile yapılması zorunludur. Diğer otoenflamatuar hastalıklar ile PFAPA'nın ayırıcı tanı özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir (1-6). PFAPA'lı olgularda poliseröziti düşündürecek bulguların varlığı PFAPA tanısını dışlamaktadır. PFAPA'lı çocuklar ile ilgili bir diğer önemli veri de ailesel geçişin olmamasıdır. Tıp kaynakçasında tek tük kardeş olgular bildirilse de tam bir ailesel geçiş gösterilememiştir (17). Ayrıca PFAPA'lı çocukların siklik nötropeni ve sistemik tip Jüvenil idyopatik artrit ile ayırıcı tanısının yapılması zorunludur (1-6).

Tedavi

PFAPA'lı çocuklarda oluşan 3-4 günlük atak döneminde yüksek ateş ve diğer klinik bulgular kullanılan antibiyotik ve ateş düşürücü tedavilere yanıtıdır. Hastalardaki yüksek ateş düzeyi ateş düşürücü (parasetamol, ibuprofen, asetil salisilik asit) tedavilerden etkilenmez. Hastalığın en önemli tanı ölçütlerinden birisi olan kortikosteroid tedavisine olumlu yanıtta olduğu gibi tek doz prednizolon uygulaması ile klinik bulgular hızla düzeler ve normale döner. PFAPA atağı olduğu anda uygulanan 1-2 mg/kg/doz prednizolon tedavisinin ardından çok yüksek olan ateş düzeyi normale döner. Prednizolon tedavisi kas içi ya da ağız yolu ile hastanın klinik durumuna göre hekimin karar vereceği şekilde uygulanabilir. Ara dönemlerde kortikosteroid kullanımına genellikle gereksinim duyulmaz. Kortikosteroid kullanımı ile atak bulgularının kolaylıkla kaybolmasına karşın atak sıklığı etkilenmez. Hastalık çoğunlukla 3-4 haftalık aralar ile düzenli olarak yineler. Bu durumda tanı sonrası tek doz oral prednizolon uygulaması klinik bulguların kaybolması açısından önemlidir (1-6).

Tablo 1. PFAPA'lı çocuklarda tanı ölçütleri

- Sıklıkla beş yaşın altındaki çocuklarda oluşan, ayda bir yineleyen ateş atakları
- Eksüdatif, kriptik tonsillit (normal boğaz kültürü sonucu ile)
- Servikal lenfadenit
- Aftöz stomatit
- Atak aralarında tamamı ile sağlıklı çocuklar
- Kortikosteroid uygulamasına hızlı ve olumlu yanıt
- Normal büyüme ve gelişme

Tablo 2. Kalıtsal otoenflamatuvar hastalıkların ana özellikleri									
	AAA	HIDS	TRAPS	PAPA	ASIS	MWS	CINCA	PFAPA	
Etnik köken	Türk'ler, Yahudi'ler, Ermeni'ler, Arap'lar	Hollanda'lılar, Diğer Batı Avrupa'lılar	İrlanda ve İskoç kökenliler	Yok	Kuzey Avrupa	Kuzey Avrupa	Yok	Yok	
Kalıtım şekli	OÇ	OÇ	OB	OB	OB	OB	OB	Yok	
Gen	MEFV	MVK	TNFRSF1A	PSTPIP1	C1AS1/NALP3	C1AS1/NALP3	C1AS1/NALP3	Yok	
Etkin protein	Pirin (marenostrin)	Mevlonat kinaz	TNF alması	PSTPIP1	Kriyopirin	Kriyopirin	Kriyopirin	Yok	
Klinik bulgular	Yineleyen ateş ve poliserozıt atakları	Yineleyen ateş, karn ağrısı, servikal lenfadenopati	Yineleyen ateş, miyalji, döküntü, karn ağrısı	Yineleyen piyojenik, artrit ve piyoderma gangrenozum, akne	Soğuk ilişkili ürtiker atakları	Ürtiker atakları, artrit, sensorinöral işitme kaybı	Kronik menenjit ve artropati, döküntü, zeka geriliği	Yineleyen ateş, stomatit, adenopati, farenjit	
Atak süresi	1-3 gün	3-7 gün	1 haftadan uzun	Değişken	24 saatten kısa	1-2 gün	Ataklarla birlikte sürekli	3-5 gün	
Amiloidoz	Görülebilir	Çok nadir	Nadiren	Yok	Çok nadir	Görülebilir	Görülebilir	Yok	
Tedavi	Kolşisin	Statinler, Steroidler, TNF karşıtları	Steroidler, TNF karşıtları	Steroidler, TNF ve IL-1 karşıtları	Soğuktan korunma, IL-1 karşıtları	Steroidler, TNF karşıtları	Steroidler, TNF karşıtları	Steroidler, Tonsillektomi	

* AAA: Ailesel Akdeniz ateşi, HIDS: Hiperimmünglobülin D sendromu, TRAPS: Tümör nekrozis faktör alması ile ilişkili periyodik sendrom, PAPA: Piyojenik artrit, piyoderma gangrenozum, akne ilişkili sendrom, ASIS: Ailesel soğuk ilişkili sendrom, MWS: Muckle-Wells sendromu, CINCA: Kronik infantil nörolojik kutanöz artropati. OÇ: otosomal çekinik, OB: otosomal baskın

Hastalığın tek kalıcı tedavi yaklaşımı ise çocuklara uygulanacak olan tonsilloadenoidektomidir. Yapılan çeşitli çalışmalar ile tonsilloadenoidektominin kalıcı tedavide oldukça etkin olduğu gösterilmiştir. Grubumuzun izlediği çocuklarda da tonsilloadenoidektomi sonrası klinik bulgularda yineleme gözlenmemiştir (4,10-14).

Ayrıca hastalığın klinik bulgularının kontrol edilmesinde simetidin ya da kolşisinin etkili olabileceğini bildiren çalışmalar vardır. Ama klinik uygulamada olgular üzerinde bu ilaçların tam etkinliği gösterilememiştir (1-6).

Seyir

Tonsilloadenoidektomi sonrası PFAPA'lı çocuklarda hastalık gidişi oldukça iyidir. Ateşli ataklar tamamen kaybolur. Operasyon yapılmayan çocuklarda da sıklıkla 7-8 yaşından sonra klinik bulguların oluşma sıklığında ve şiddetinde belirgin azalma gözlenir. Bu da hastalığın kronik tonsillitle olan ilişkisinde bir veri olarak kabul edilebilir (4,10-14). Hastalık bazen erişkin dönemine taşınabilir ve erişkinlerde de benzer klinik bulgular ortaya çıkabilir (18).

Teşekkür

PFAPA'lı olgularımızın tanılabilmesinde, izlenmesinde ve tedavi sürecinde bizlere katkıları olan kulak, burun, boğaz hastalıkları uzmanı hekim arkadaşlarımıza teşekkürlerimizi sunarız.

Kaynaklar

1. Padeh S, Berkun Y. Auto-inflammatory fever syndromes. Rheum Dis Clin North Am 2007; 33: 585-623. (Abstract)
2. Kasapçopur Ö, Arısoy N. Ailesel Akdeniz ateşi ve diğer otoenflamatuar hastalıklar. Türk Pediatri Arşivi 2006; 41: 9-17. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
3. Marshall GS, Edwards KM, Butler I, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis and aphthous stomatitis. J Pediatr 1987; 110: 43-6. (Abstract)
4. Leong SC, Karkos PD, Apostolidou MT. Is there a role for the otolaryngologist in PFAPA syndrome? A systematic review. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2006; 70: 1841-5. (Abstract)
5. Lierl M. Periodic fever syndromes: a diagnostic challenge for the allergist. Allergy 2007; 62: 1349-58. (Abstract)
6. Feder H. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis: a clinical review of a new syndrome. Curr Opin Pediatr 2000; 12: 253-6. (Abstract)
7. Scully C, Hodgson T, Lachmann H. Auto-inflammatory syndromes and oral health. Oral diseases 2008; 14: 690-9. (Abstract)
8. Pinto A, Lindemeyer RG, Sollecito TP. The PFAPA syndrome in oral medicine: differential diagnosis and treatment. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006; 102: 35-9. (Abstract)
9. Padeh S, Brezniak N, Zemer D, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. J Pediatr 1999; 135: 98-101. (Abstract)
10. Renko M, Salo E, Putto-Laurila A, et al. A randomized, controlled trial of tonsillectomy in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome. J Pediatr 2007; 151: 289-92. (Abstract)
11. Licameli G, Jeffrey J, Luz J, Jones D, Kenna M. Effect of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2008; 134: 136-40. (Abstract)
12. Tasher D, Somekh E, Dala I. PFAPA syndrome: new clinical aspects disclosed. Arch Dis Child 2005; 91: 981-4. (Abstract)
13. Galanakis E, Papadakis CE, Giannoussi E, Karatzanis AD, Bitsoni M, Heldionis ES. PFAPA syndrome in children evaluated for tonsillectomy. Arch Dis Child 2002; 86: 434-5. (Abstract)
14. Garavello W, Romagnoli M, Gaini RM. Effectiveness of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome: a randomized study. J Pediatr 2009; 155: 250-3. (Abstract)
15. Kurtaran H, Karadağ A, Çatal F, Aktaş D. PFAPA syndrome: a rare cause of periodic fever. Turk J Pediatr 2004; 48: 354-6. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
16. Dagan E, Gerschoni-Baruh R, Khatib I, Mori A, Brik R. MEFV, TNF1rA, CARD15 and NLRP3 mutation analysis in PFAPA. Rheumatol Int 2009 (e pub 5 July). (Abstract)
17. Sampaio ICRM, Rodrigo MJ, Marques JGDPM. Two siblings with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis (PFAPA syndrome). Ped Inf Dis J 2009; 28: 254-5. (Abstract)
18. Padeh S, Stoffman N, Berkun Y. Periodic fever accompanied by aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome in adults. IMAJ 2008; 10: 358-60. (Abstract)